



**ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**  
Μονάδα Πολυανθεκτικής Φυματίωσης  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

# Πως μεταδίδεται η φυματίωση: ποιος κινδυνεύει να νοσήσει

Λουκέρη Αγγελική  
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Υπότροφος Ε.Π.Ε.,  
Αντιφυματικό Τμήμα, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»



# Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (I)

- ❖ Αποδεικτικά στοιχεία για παρουσία της νόσου από την Προϊστορική εποχή (8000 π.Χ.)
- ❖ Αρχαία Αίγυπτος: Χαρακτηριστικές αλλοιώσεις ΣΣ σε Αιγυπτιακές μούμιες (1000 π.Χ.)
- ❖ Αρχαία Ελλάδα

**Ιπποκράτης** (460-337 π.Χ.)

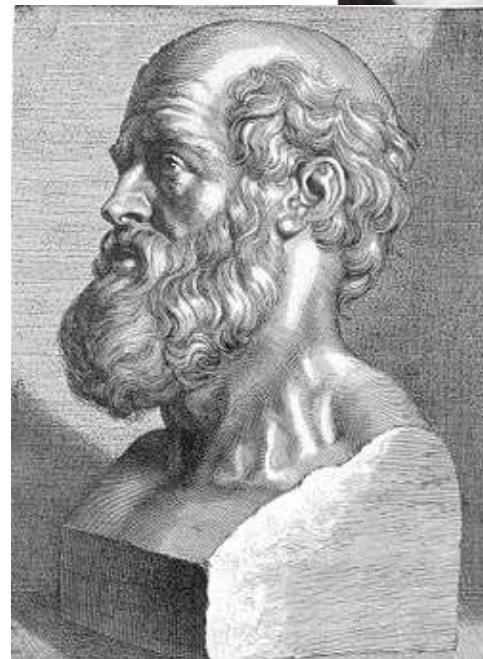
- ❖ Περιγράφει με ακρίβεια τις κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης
- ❖ Απέδωσε στην νόσο τον όρο <<Φθίση>>
- ❖ Θεωρεί την φυματίωση **κληρονομική νόσο**



**Αριστοτέλης** (384-322 π.Χ.)

- ❖ Αναγνωρίζει πρώτος την **μεταδοτικότητα** της νόσου

"Πρόσωπα που έρχονται σέ επαφή μέ φθισικούς κολλάνε τήν ασθένεια καί αυτό οφείλεται σέ κάποια 'ύλη' πού εκπνέεται άπό τό στόμα τοῦ ἀρρωστοῦ καί ἡ οποία παράγει τήν φθίση". <<Αριστοτελικά Προβλήματα>>



**Γαληνός** (130-200 π.Χ.)

- ❖ Αποδέχεται περισσότερο την λοιμώδη αιτιολογία της νόσου συγκριτικά με την κληρονομικότητα

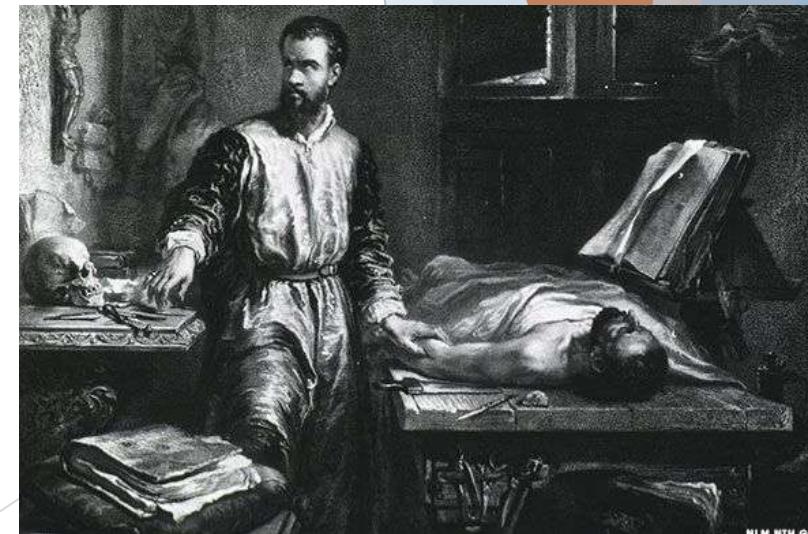
"Είναι επικίνδυνο να περάσεις ολόκληρη μέρα κοντά σε φυματικό".

# Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (II)

- ❖ Μεσαίωνας=> Εξάπλωση στην Ευρώπη λόγω βαρβαρικών επιδρομών, φυσικών καταστροφών, αθλιότητας κοινωνικών στρωμάτων
- ❖ Μυστικισμός, μοιρολατρεία, δαιμονοποίηση της νόσου
- ❖ Εξάπλωση του Χριστιανισμού=> αποδίδονται στους μονάρχες θεραπευτικές ιδιότητες ( το **"κακό του βασιλιά"**)
- ❖ **Αναγέννηση**=> Εμφάνιση των πρώτων ανατόμων: **η μολυσματικότητα υποστηρίζεται ευρύτερα**
- ❖ "**the robber of youth**"(17<sup>ος</sup> -18<sup>ος</sup> αιώνας): 900 θανάτοι /100000 πληθυσμό στην Δ.Ευρώπη, **20% των θανάτων στο Λονδίνο το 1655**
- ❖ "**Λευκή Πανώλη**" (18<sup>ος</sup> αιώνας): Προσπάθεια ευαισθητοποίησης για τη σημασία της TB
- ❖ **Οι ασθενείς δεν απομονώνονται παρά την αποδοχή της μεταδοτικότητας της νόσου**
- ❖ Συνιστώνται αποφυγή φυσικού και πνευματικού κόπου, διαβίωση μέσα σε καλή κοινωνία, κομψή εμφάνιση, επιδίωξη ευχάριστων συζητήσεων κλπ. ως μέτρα προφύλαξης



**The "Royal Touch"**



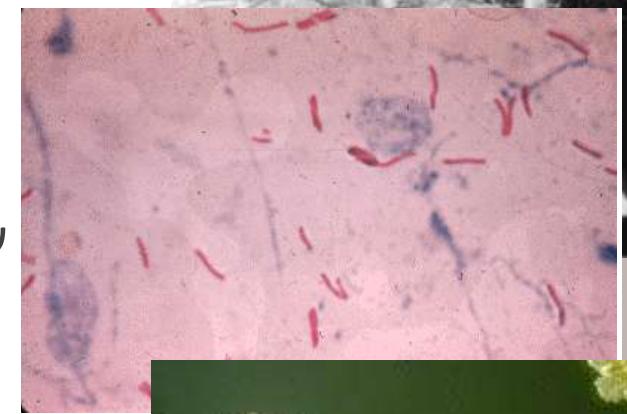
**White Plague Tuberculosis**

# Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (III)



Franciscus Sylvius

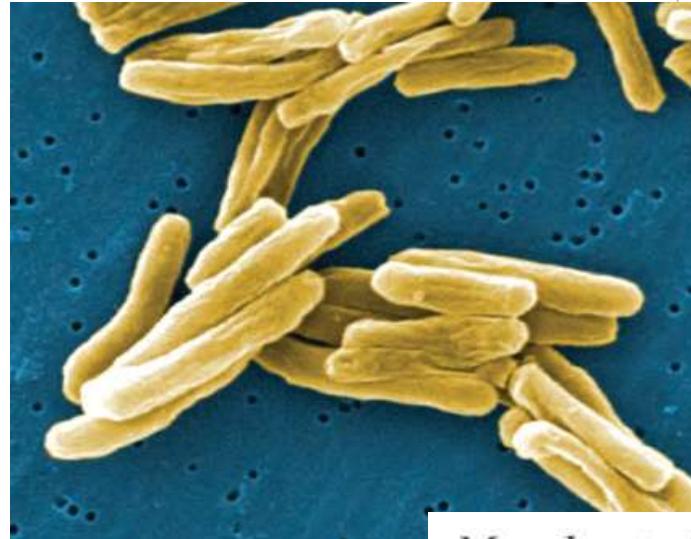
- ❖ **Franciscus Sylvius** (1614-1672) δίνει πρώτος το όνομα "φυμάτιο" (Tubercule) το 1680 στην ανατομική βλάβη της πνευμονικής φυματίωσης
- ❖ Στον 18<sup>ο</sup> αιώνα ο **Benjamin Martin** παρατηρεί: "*Η σπουδαιότερη αιτία είναι ορισμένα είδη «ζωυφίων ή απειροελάχιστα μικρών ζωντανών πλασμάτων..»*" και
- ❖ «...μπορεί να μεταδοθεί σε οποιοδήποτε υγιές άτομο, που μοιράζεται το κρεββάτι του με φυματικό ή συνομιλεί μαζί του τόσο κοντά, ώστε να αναπνεύει την ανάσα του.»
- ❖ Ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης το **1882** από τον Γερμανό **Robert Koch**
- ❖ Η ανακάλυψη των ακτίνων X από τον **Wilhelm Roentgen** το 1896 αύξησε τις διαγνωστικές δυνατότητες





# Μετάδοση Φυματίωσης

- ❖ Αερογενώς “**person-to-person**”
- ❖ Σπάνια λόγω:
  - ▶ Κατάποσης *M. bovis* (απαστερίωτο γάλα)
  - ▶ Άμεσου ενοφθαλμισμού στο δέρμα
  - ▶ Διαπλακουντιακά



*Mycobacterium tuberculosis* complex

- ❖ Ανήκει στο *M. tuberculosis* complex
- ❖ 0.2-0.5 μ διάμετρο, 2-4 μ μήκος
- ❖ Αεροδυναμικό σχήμα
- ❖ Οξεάντοχη χρώση [Ασθενώς gram(+)]
- ❖ Αερόβιο, μη σπορογόνο, ακίνητο
- ❖ Χρόνος διπλασιασμού => 15-20 h

*M. tuberculosis*: Human TB

*M. caprae*: Goat, Vet surgeons

*M. bovis*: cattle and other mammals

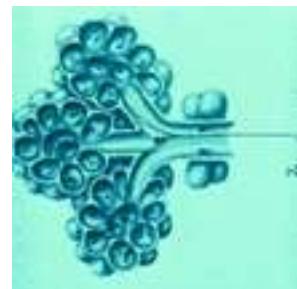
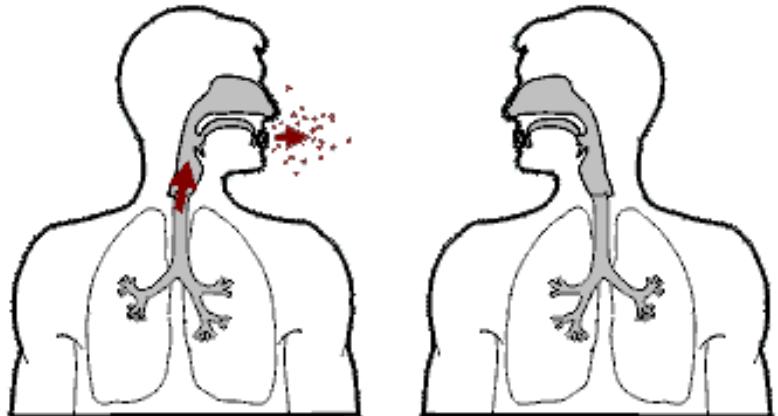
*M. microti*: Voles and other small animals/ not human

*M. africanum*: Africa in btw Human and bovine types

# Αερογενής μετάδοση της φυματίωσης

Προϋποθέτει:

- Την **ενσωμάτωση ικανού αριθμού μυκοβακτηριδίων σε αερόλυμα** που παράγεται κατά τον **βήχα**, το **φτάρνισμα** ή την **ομιλία** του ασθενή που ήδη νοσεί
  
- Την **εισπνοή του αερολύματος από** τον καινούριο **ξενιστή**
  - ❖ Αναλόγως των συνθηκών **υγρασίας, θερμοκρασίας** και **αερισμού** του περιβάλλοντος σταγονίδια **1-5 μμ** παρακάμπτουν την βλεννοκροσσωτή κάθαρση και καταλήγουν στις κυψελίδες
  - ❖ 5-10 μμ παραμένουν στον αέρα 30-45 min,  $\leq 5 \text{ μμ}$  αιωρούνται για ώρες
  - ❖ Το **10%** των βακίλλων "επιβιώνουν" στο αερόλυμα



**Αρκεί 1 βάκιλλος για να προκαλέσει μόλυνση !**

- ❖ Δειγματοληψία αερομεταφερόμενων βακτηρίων με συσκευή φυγοκέντρησης του αέρα (**W.F. Wells - 1931**)
- ❖ Η **εξίσωση των Rilley-Wells** χρησιμοποιείται ως μοντέλο μεταδοτικότητας αναπνευστικών παθογόνων

## Πιθανότητα μετάδοσης= $1-e^{-Iqpt/Q}$

**I:** Αριθμός ασθενών με ενεργό TB

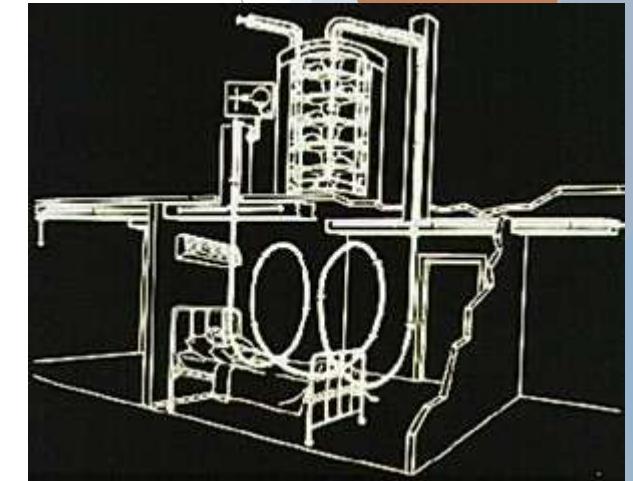
**q:** Αριθμός παραγόμενων μολυσματικών σωματιδίων/h/ασθενή (quanta)

**p:** Συχνότητα αναπνοής του εκτειθέμενου ατόμου

**t:** Χρόνος έκθεσης

**Q:** Συχνότητα ανταλλαγής αέρα χώρου έκθεσης

**Μεγάλη ετερογένεια** στην παραγωγή quanta=>0,6/h έως 226/h στις διάφορες μελέτες



- *W. F. Wells. Am J Hygiene, 1934;20. 611-18.*
- *Riley RL, Mills C, Nyka W., Am J Hyg 1959; 70:185-196.*
- *Riley RL, AJRCCM 2001; 163:7-8.*

# Πιθανότητα μετάδοσης του Mtb

❖ Χαρακτηριστικά του ασθενή με ενεργό νόσο



❖ Διάρκεια και ένταση έκθεσης



❖ Λοιμογόνος δύναμη του συγκεκριμένου στελέχους MTb



❖ Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή



# Χαρακτηριστικά ασθενή με ενεργό νόσο – Source case (I)

## Κλινικοεργαστηριακά

### ❖ Βήχας ο κυρίαρχος μηχανισμός παραγωγής αερολύματος

- ❑ Αύξηση της γλοιότητας της βλέννης => μειωμένη ικανότητα παραγωγής αερολύματος
- ❑ Σε πειραματικά μοντέλα το παραγόμενο αερόλυμα προβλέπει την μόλυνση στους οικείους καλύτερα από την χρώση και την καλλιέργεια
- ❑ Παρουσία >10 CFU σε αερολύματα ασθενών με ενεργό TB=> Υψηλότερος κίνδυνος μόλυνσης στους οικείους

### ❖ Απεικονιστικά

- ❑ Εκτεταμένη νόσος- Παρουσία κοιλότητας => υψηλό βακτηριακό φορτίο- ελλιπής ανοσολογικός έλεγχος τοπικά

**Βήχας:** 465 σταγονίδια  
Μετά 30' αιωρείται ≈ 50%

**Ομιλία (Μετρώντας από 1→100):** 1764 σταγονίδια  
Μετά από 30' αιωρείται ≈ 6%

- Wells WF et al, Harvard University Press; 1955
- Richard D. Turner et al, JID 2015;211 (1 May)
- Jones-López EC et al, Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1007–15

# Χαρακτηριστικά ασθενή με ενεργό νόσο – Source case (II)

## Κλινικοεργαστηριακά

### ❖ Θετική vs αρνητική άμεση χρώση πτυέλων

- ❑ Απόχρεμψη περίπου  $10^6$ - $10^7$  AFB/mL πτυέλων
- ❑ Θετικοποίηση φυματινοαντίδρασης μετά από άμεση επαφή με ασθενή με (+) άμεση χρώση: 30%-50%
- ❑ Σε (-) άμεση χρώση με (+) καλλιέργεια: <10<sup>3</sup> AFB/mL πτυέλων, θετικοποίηση περίπου 5%

### ❖ Εντόπιση της νόσου

- ❑ Πνευμονική – λαρυγγική
- ❑ Εξωπνευμονική: γενικά ΜΗ μεταδοτική
  - ΌΜΩΣ, σε φυματιώδη πλευρίτιδα με αρνητική για πνευμονική νόσο α/α θώρακα => (+) καλλιέργεια (έως 25%)

# Χαρακτηριστικά ασθενή με ενεργό νόσο – Source case (III)



## Κλινικοεργαστηριακά

### ❖ Επίκτητη ανοσοκαταστολή

- Μειωμένη μεταδοτικότητα HIV (+) ασθενών, ιδιαίτερα σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή**  
=> (-) άμεση χρώση, εξωπνευμονική TB, βραχύτερο διάστημα νόσησης (ταχύτερη εξέλιξη σε θάνατο ή έναρξη θεραπείας), κοινωνική απομόνωση

### ❖ Ανεπαρκής θεραπεία

- Μη λήψη της κατάλληλης θεραπείας για 2 εβδομάδες
- Θεραπεία στο σπίτι vs νοσοκομείο: **καμία** διαφορά στα ποσοστά θετικοποίησης φυματινοαντίδρασης στους οικείους

# Από πότε ένας ασθενής θεωρείται μεταδοτικός;

- Στις περισσότερες περιπτώσεις: Τουλάχιστον **3 μήνες προ της διάγνωσης**
- Σε **ειδικές περιπτώσεις** (παρατεταμένη συμπτωματολογία, κοιλότητα): **έως και 12 μήνες**



**TABLE 2. Guidelines for estimating the beginning of the period of infectiousness of persons with tuberculosis (TB), by index case characteristic**

Characteristic			Recommended minimum beginning of likely period of infectiousness
TB symptoms	AFB* sputum smear positive	Cavitory chest radiograph	
Yes	No	No	3 months before symptom onset or first positive finding (e.g., abnormal chest radiograph) consistent with TB disease, whichever is longer
Yes	Yes	Yes	3 months before symptom onset or first positive finding consistent with TB disease, whichever is longer
No	No	No	4 weeks before date of suspected diagnosis
No	Yes	Yes	3 months before first positive finding consistent with TB

**SOURCE:** California Department of Health Services Tuberculosis Control Branch; California Tuberculosis Controllers Association. Contact investigation guidelines. Berkeley, CA: California Department of Health Services; 1998.

\* Acid-fast bacilli.

# Διάρκεια και ένταση έκθεσης (I)

- ❖ “Tuberculosis has been called plainly, and quite justly, a **disease of accommodation**”  
*(R.Koch, 1905)*
- ❖ Εγγύτητα, συγχρωτισμός
- ❖ **Στενή επαφή (“Close” contact):** Επαφή > 4h/ εβδομάδα /**Περιστασιακή επαφή (“Casual” contact):** Επαφή < 4h/ εβδομάδα
- ❖ Μικροί και κλειστοί χώροι χωρίς φυσική κυκλοφορία του αέρα
- ❖ Κακές συνθήκες υγιεινής (έλλειψη εξαερισμού, έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία)
  - Ναυτικός με σπηλαιώδη TB και (+++) άμεση χρώση σε πλοίο χωρίς επαρκή εξαερισμό=> 46% θετικοποίηση φυματινοαντίδρασης και 2% νόσηση στους υπόλοιπους εργαζόμενους
  - Η μετάδοση ήταν ανάλογη της κυκλοφορίας του αέρα που εξέρχοταν από τον χώρο του ασθενή στο υπόλοιπο πλοίο μέσα από τα κλειστά συστήματα εξαερισμού

- Houk V. et al, NY Acad Science 1980; 353:10-24SM
- Kotila et al, Euro Surveill. 2016;21(4)
- Kaplan G et al, Infect Immun 2003; 71:7099–108

## Διάρκεια και ένταση έκθεσης (II)

- ❖ Έκθεση κατά την διάρκεια **ιατρικών πράξεων** (π.χ. βρογχοσκόπηση, επαγωγή πτυέλων ή αυτοψία-νεκροτομή)
  - Μόλυνση στο 14% των εργαζομένων στα Επείγοντα από ασθενή με εκτεταμένη TB που διασωληνώθηκε και παρέμεινε στον χώρο χωρίς επαρκή εξαερισμό για 4h
- ❖ Το 0.1–1.3% των επιβατών σε **αεροπορικά ταξίδια** διάρκειας >8h κατόπιν επαφής με ασθενή με (+) άμεση χρώση (σε απόσταση 2 σειρών καθισμάτων από "source case")



# Λοιμογόνος δύναμη του στελέχους MTb

- ▶ “8,5% ασθενών με ενεργό TB=> ‘**Super Spreaders**’ : υπεύθυνοι για το 98% λοιμώξεων
- ▶ Στο πείραμα του Riley το 72% των μολύνσεων αποδόθηκε σε 3 από τους 77 ασθενείς , παρόλο που όλοι είχαν παρόμοιο βακτηριακό φορτίο στα πτύελα
- ▶ Διαφορές στην μεταδοτικότητα και λοιμογόνο δύναμη των στελεχών του *M. tuberculosis* συνδέονται με την **γενετική τους ποικιλομορφία**
- ▶ Στελέχη που ανήκουν στην **φυλογενετική οικογένεια Beijing** είναι **πιο "επιθετικά"** σε ότι αφορά τη μεταδοτικότητα και την πρόκληση νόσου

- *P.F. Barnes et al, N. Engl. J. Med., 349 (2003), pp. 1149-1156*
- *Parwati I et al, Lancet Infect Dis 10: 103–11*

# Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (I)

- ❖ Επαναλαμβανόμενη έκθεση στο Mtb χωρίς θετικοποίηση Mantoux/IGRAs
- ❖ Υπάρχει **ανθεκτικότητα** στην μόλυνση από το Mtb;;;;
  - Πρώιμη καθαρση (“*early clearance*”) επιτρέπει την πλήρη εξάλειψη του μυκοβακτηριδίου χωρίς ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας
- ❖ Αυξημένη δεκτικότητα συσχετίζεται με **γενετική προδιάθεση** σε πολλαπλά πειραματικά μοντέλα
  - Υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από TB σε ομοζυγώτες δίδυμους από ότι σε ετεροζυγώτες
    - *Kallmann FJ. Et al, Psychiatr 1943 Q 17:32–37*
    - *Crowle et al, Infection and immunity, Mar. 1990, p. 632-638*

# Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (II)

## ❖ **Φυλετική προδιάθεση**

- ❑ Ταχύτερη ανάπτυξη του MTb εντός των μακροφάγων και συνεπώς μεγαλύτερη ευαλωτότητα στην Αφρικανική **Φυλή**

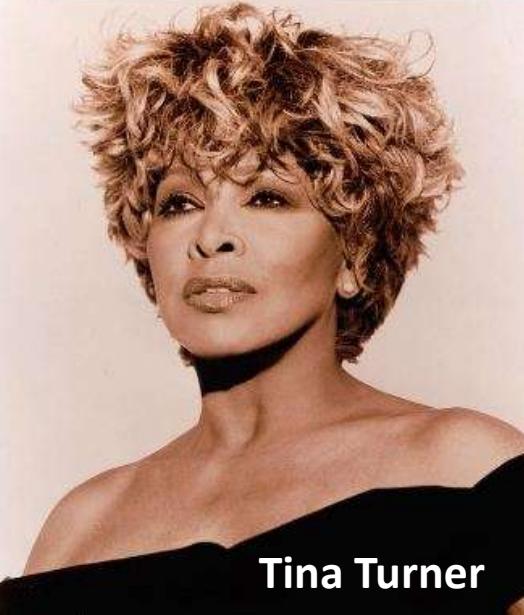
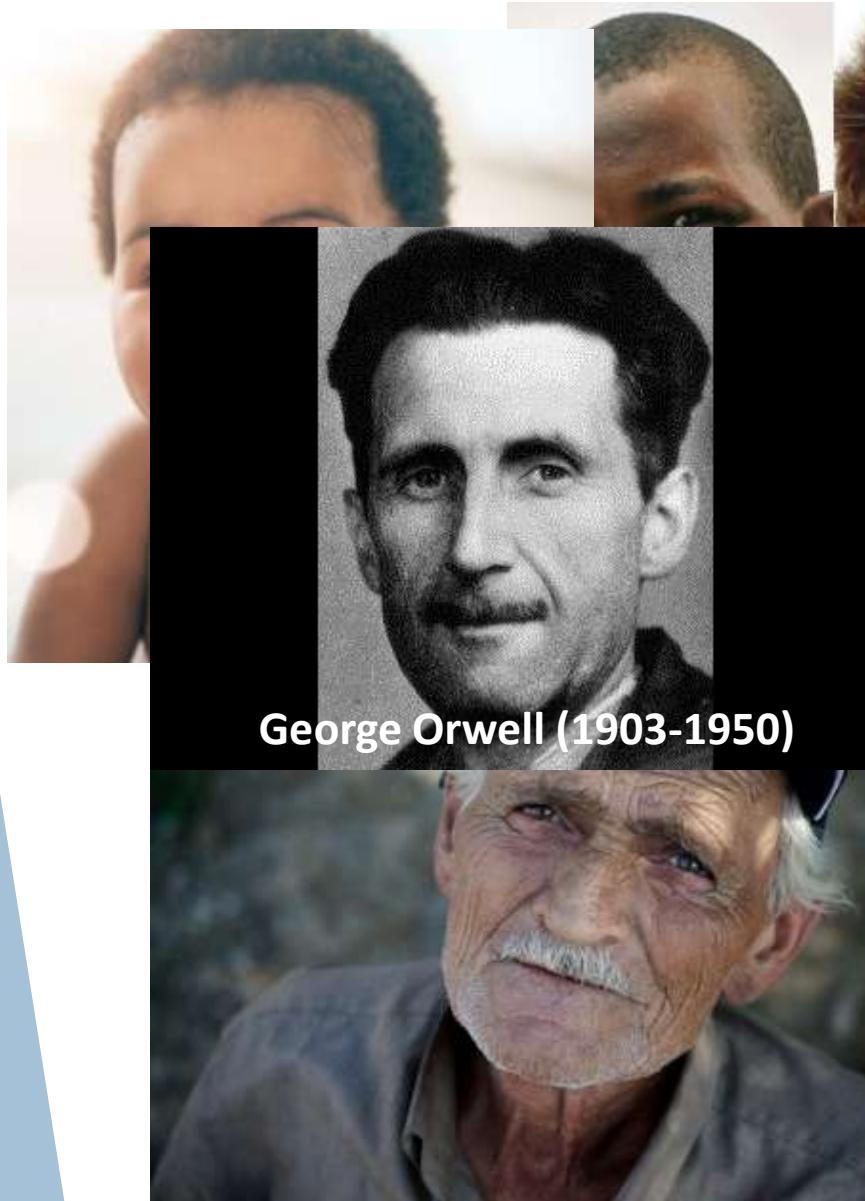
## ❖ **HIV (+)**

- ❑ Ανεπαρκή δεδομένα/ αδυναμία εκτίμησης φυματινοαντίδρασης

## ❖ **BCG**

- ❑ Οδηγίες WHO: Πρόγραμμα εμβολιασμού σε χώρες με υψηλή επίπτωση TB
- ❑ Δεν φαίνεται να προστατεύει από αρχική μόλυνση

# Ποιος κινδυνεύει να νοσήσει;;;;



# Αυξημένος κίνδυνος νόσησης

High risk (testing and treatment for LTBI recommended for all ages<sup>†</sup>)

AIDS

HIV

Transplantation (related to immune-suppressant therapy)

Silicosis

Chronic renal failure requiring hemodialysis

Carcinoma of head and neck

Recent TB infection (<2 years)

Abnormal chest x-ray—with upper lobe fibronodular disease typical of healed

TB infection

TNF-alpha inhibitors

Other increased risk (testing and treatment for LTBI recommended if age

<50 years<sup>†</sup>)

Underweight (<90% ideal body weight; for most persons, this is a BMI ≤ 20)

2–3

39

Cigarette smoker (1 pack/day)

2–3

40,41

Abnormal chest x-ray—granuloma

2

27,42

Low risk (testing and treatment for LTBI recommended if age <35 years<sup>†</sup>)

Infected person, no known risk factor, normal chest x-ray ('low-risk reactor')

1

43

Very low risk (treatment of LTBI not usually recommended)

Person with positive two-step (booster), no other known risk factor, and  
normal chest x-ray

0.5

Extrapolated  
from<sup>43</sup> and<sup>44</sup>

<sup>†</sup> These age and risks stratified recommendations for treatment are based upon age-specific estimates of risk of INH-induced hepatotoxicity where.

— Age >65 years, incidence >5% (from<sup>45</sup>).

— Age 50–65 years, hepatitis 3–5% (from<sup>46</sup>).

— Age 35–50 years, incidence hepatotoxicity 1–3% (from<sup>46</sup>).

— Age <35 years, incidence hepatotoxicity <1% (from<sup>46,47</sup>).

LTBI, latent tuberculosis infection; TNF, tumour necrosis factor.

osis infection: An update

) DICK MENZIES<sup>2</sup>



# Υψηλός κίνδυνος νόσησης (I)

## ❖ HIV (+) - Κίνδυνος νόσησης μετά από μόλυνση σε:

- ❑ μη ανοσοκατεσταλμένους: 10% για το υπόλοιπο της ζωής τους
- ❑ HIV (+): **7-10% ανά έτος**
- ❑ 1/4 θανάτων HIV(+) ασθενών οφείλεται στην TB
- ❑ Αυξημένος κίνδυνος **ανεξάρτητα με επίπεδο ανοσοκαταστολής ή λήψη αντιρετροϊκής αγωγής**
- ❑ Λήψη θεραπείας LTBI: Ελάττωση κινδύνου κατά 36%

## ❖ Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου **με λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής**

- ❑ **20 φορές υψηλότερος κίνδυνος** σε μεταμοσχευθέντες καρδιάς, ήπατος ή νεφρού, χωρίς διαφορά ανάμεσα στους 3 τύπους μεταμόσχευσης

## ❖ Πυριτίαση

- ❑ Το **15-20%** θα νοσήσει από TB

# Υψηλός κίνδυνος νόσησης (II)

## ❖ Πρόσφατη μόλυνση (<2 έτη)

- ❑ Το 50% των νέων περιστατικών TB θα εμφανιστεί μέσα στα 2 πρώτα έτη από την μόλυνση

## ❖ Λήψη ανταγωνιστών TNF-α

- ❑ Κίνδυνος υψηλότερος από λήψη infliximab και adalimumab συγκριτικά με etanercept

## ❖ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση

- ❑ 7πλάσιος - 50πλάσιος κίνδυνος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στις διάφορες μελέτες
- ❑ Στο 50% εξωπνευμονική εντόπιση (λεμφαδενίτιδα, περιτονίτιδα)

## ❖ Καρκίνωμα κεφαλής/τραχήλου

- ❑ 3.1% - 6.6% εκδηλώνουν TB

# Υψηλός κίνδυνος νόσησης (III)

## ❖ Ινωτικές βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα

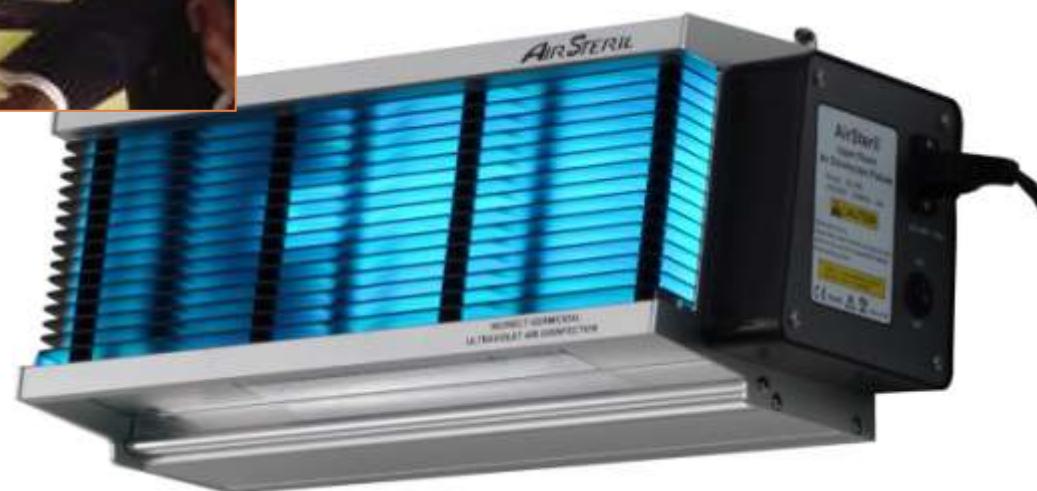
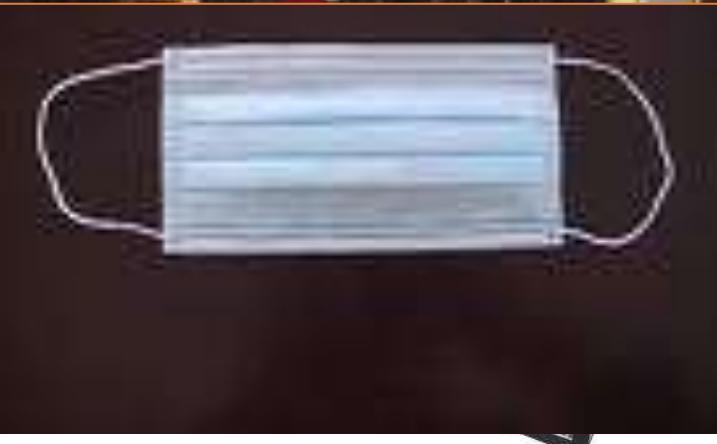
- ❑ Η 6μηνη χορήγηση INH μείωσε κατά 65% την νόσηση από TB αποδεικνύοντας την αναγκαιότητα προφύλαξης αυτής της ομάδας

## ❖ Παιδιά< 5 ετών

- ❑ Κίνδυνος νόσησης ανάλογα με την ηλικία:
  - 40-50% στη βρεφική ηλικία
  - 25% το δεύτερο χρόνο της ζωής
  - <10% για ηλικίες 2-5 ετών
  - 2% για παιδιά 5-10 ετών
  - Δεύτερο peak στην εφηβεία
- ❑ Βραχύτερο διάστημα μεταξύ μόλυνσης και ενεργού νόσου
- ❑ Συχνότερες οι θανατηφόρες μορφές TB σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες

# Μέσος κίνδυνος νόσησης (I)

- ❖ **Σακχαρώδης διαβήτης**
  - Τριπλάσιος κίνδυνος για νόσηση
  - Συσχέτιση κινδύνου με τον έλεγχο του Glu
- ❖ **Λήψη κορτικοστεροειδών** ( $\geq 15\text{m/d}$  για περισσότερο από ένα μήνα)
  - 2.8πλάσιος - 7.7πλασιος κινδυνος
- ❖ **Χαμηλό σωματικό βάρος** ( $< 90\%$  του ιδανικού,  $\text{BMI} \leq 20$ )
- ❖ **Καπνιστική συνήθεια** ( $>1 \text{ p/y}$ )
- ❖ **Γαστρεκτομή/12δακτυλική-ειλεακή παράκαμψη**



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

